International Journal of Advanced Engineering Research and Science (IJAERS)
Peer-Reviewed Journal
ISSN: 2349-6495(P) | 2456-1908(O)
Vol-9, Issue-10; Oct, 2022
Journal Home Page Available: https://ijaers.com/
Article DOI: https://dx.doi.org/10.22161/ijaers.910.17

The role of the p53 gene in the development of papillary thyroid carcinoma and the new recognized therapeutic targets: A literature review

A atuação do gene p53 no desenvolvimento do carcinoma papilífero de tireoide e os novos alvos terapêuticos reconhecidos: Uma revisão de literatura

Emmily Sousa da Silva[1], Beatriz Zimermano Coimbra[2], João Vitor Marcato Pompilio[3], José Burgos Ponce[4,5]

[1,2,3,4]Departamento de Medicina, Faculdades de Dracena (FUNDEC Unifadra), Dracena.
[5]Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina (UniFAI), Adamantina.

Received: 10 Sep 2022,

Received in revised form: 01 Oct 2022,

Accepted: 07 Oct 2022,

Available online: 14 Oct 2022

***Keywords*— Therapeutic targets, Papillary thyroid carcinoma, p53**

***Palavras-chave*— Alvos terapêuticos, Carcinoma papilífero de tireoide, p53**

***Abstract*—** *The thyroid gland is the largest endocrine gland in the body. Among the functions of this gland, we can mention the secretion of the hormones thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3), whose release occurs by the control of the thyroid stimulating hormone (TSH). Furthermore, it is involved in calcium metabolism, through the hormone calcitonin. Thyroid cancer is rare (about 1% of all neoplasms), however it is the most frequent among malignant endocrine neoplasms. Papillary thyroid carcinoma (PTC) accounts for more than 80% of thyroid carcinomas. In this study, bibliographic searches were carried out using the descriptors "papillary thyroid carcinoma" and "p53"; results elucidated the role of the p53 gene in the development of CPT. Due to the fundamental role of the p53 family in cellular changes, there is currently a representation of very attractive targets in the development of anticancer drugs. Thus, the new therapeutic targets indicate that, mainly, multikinase inhibitors (MKIs) may represent a potential therapeutic target.*

***Resumo*—** *A glândula tireoide é a maior glândula endócrina do corpo. Dentre as funções dessa glândula, podemos mencionar a secreção dos hormônios tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3), cuja liberação se dá pelo controle do hormônio estimulante da tireoide (TSH). Ademais, está envolvida no metabolismo do cálcio, através do hormônio calcitonina. O câncer de tireoide é raro (cerca de 1% de todas as neoplasias), contudo é o mais frequente entre as neoplasias endócrinas malignas. O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) corresponde a mais de 80% dos carcinomas tireoidianos. Nesse estudo foram realizadas buscas bibliográficas através dos descritores "papillary thyroid carcinoma" e "p53"; resultados elucidaram a atuação do gene p53 no desenvolvimento do CPT. Devido ao papel fundamental da família do p53 nas alterações celulares, há*

atualmente a representação de alvos muito atraentes no desenvolvimento de drogas anticâncer. Dessa forma, os novos alvos terapêuticos apontam que pincipalmente os inibidores de multiquinase (MKIs) podem representar um potencial alvo terapêutico.

I. INTRODUÇÃO

A glândula tireoide é a maior glândula endócrina do corpo, formada por um lobo direito e esquerdo separados por um istmo, fixada à cartilagem cricóidea e anéis superiores da traquéia por um tecido conjuntivo denso. Dentre as funções da glândula tireóide podemos mencionar o controle do metabolismo através da estimulação da síntese proteica e consumo de O2 no organismo. Também aumentam a absorção de carboidratos pelo intestino e regulam inúmeros processos, por meio da secreção dos hormônios tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3), cuja liberação se dá pelo controle do Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH). Ademais, está envolvida no metabolismo do cálcio, através do hormônio calcitonina (Moore, Dalley, & Agur, 2018; Gartner, 2017; Tortora, & Derrickson, 2016; Junqueira, & Carneiro, 2017).

O folículo tireoidiano, a unidade morfofuncional da glândula tireóide, está constituído por uma camada de células epiteliais do tipo cúbico ou pavimentoso; as células foliculares, apresentando na luz da estrutura folicular, o seu produto de secreção, denominado colóide. Perifericamente aos folículos tireoidianos verificam-se as células parafoliculares (também chamadas de células C). Os hormônios T4 e T3 são armazenados no colóide ainda como parte de uma grande glicoproteína de secreção chamada de tireoglobulina. Assim, para que esses hormônios sejam liberados, a tireoglobulina é endocitada pelas células foliculares e sua molécula é clivada por proteases lisossomais, de modo a originar os hormônios (Gartner, 2017; Junqueira & Carneiro, 2017).

O câncer de tireoide é raro (cerca de 1% de todas as neoplasias), contudo é o mais frequente entre as neoplasias endócrinas malignas. O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) corresponde a mais de 80% dos carcinomas tireoidianos, com predomínio em indivíduos mais jovens entre 30 a 50 anos. Apresenta um crescimento lento e um bom prognóstico, raramente levando ao óbito. 6 O desenvolvimento e a progressão dos tumores da tireoide envolvem vários mecanismos genéticos. Entre eles, já foram relatadas possíveis mutações no gene supressor de tumor p53, presentes em aproximadamente 50% de todos os cânceres humanos. Esse gene codifica a fosfoproteína nuclear de 53 kDa, qual desempenha função de controle para reconhecimento de danos no DNA, resultando em atraso no progresso ao longo do ciclo celular para permitir reparos ou iniciar a apoptose, eliminando clones anormais de células que levam ao câncer (Vilar, 2020; Shin & Kim, 2014; Unger et al, 2003; Moore, Ohene-Fianko, Garcia, & Chakrabarti, 1998).

Vários estudos relataram a ocorrência de mutações do gene p53 em cânceres indiferenciados da tireoide. No entanto, a prevalência de mutações do gene p53 em carcinoma de tireoide bem diferenciado, incluindo CPT, não foi estabelecida; eles variaram de 0% a 25% (Shin & Kim, 2014).

Assim, se faz necessária uma revisão mais exaustiva para um melhor entendimento da participação do p53 na patogênese e nos mecanismos genéticos envolvidos do CPT e dos novos alvos terapêuticos.

II. MÉTODOS

Realizou-se uma busca bibliográfica para aferir os artigos sobre o tema proposto. Os artigos foram consultados na base de dados PubMed. A pesquisa foi feita por meio do cruzamento entre os seguintes descritores: “papillary thyroid carcinoma” e “p53”. Foram utilizados artigos escritos em inglês, publicados nos últimos 18 anos, ou seja, de 2003 a 2021. Também foram usados livros que contemplam o tema e que puderam contribuir com a construção desta revisão, assim como artigos que foram sugeridos, como associação ao tema, pela base de dados durante a captação dos artigos. Assim, foram incluídos artigos originais, pesquisas quantitativas e qualitativas, estudos retrospectivos, artigos de revisão da literatura sobre o tema e estudos de casos.

III. RESULTADOS

Foram identificados 392 artigos através dos descritores “papillary thyroid carcinoma” e “p53”. A pesquisa foi realizada em diferentes fases: (1) triagem de títulos e resumos; (2) seleção de artigos publicados nas últimas duas décadas; (3) após as triagens dos títulos, resumos e datas, foi verificada a existência de duplicidade dos artigos nas seleções, ou seja, se dois artigos iguais foram selecionados duplicadamente. Após essas três triagens, 20 artigos selecionados foram lidos integralmente para a construção deste trabalho. Essa revisão foi complementada com informações obtidas em livros relacionados ao assunto (Moore et al, 2018; Gartner, 2017; Tortora, &

Derrickson, 2016; Junqueira, & Carneiro, 2017; Brasileiro ,2016; Vilar, 2020).

IV. DISCUSSÃO

O carcinoma papilífero é a neoplasia maligna mais comum da tireoide, correspondendo a mais de 60% dos carcinomas tireoidianos; entre os cânceres relacionados com radiação, chega a 90% dos casos (Brasileiro, 2016).

O excesso de TSH como indutor de tumores tireoidianos parece dever-se à estimulação prolongada da atividade mitogênica das células foliculares. Quando em baixas doses, radiações ionizantes causam disfunção tireoidiana, elevando a taxa de TSH no soro. Níveis altos de TSH associados a alterações celulares promovidas por radioisótopos aumentam a incidência de neoplasias da tireoide. Muitos fatores como idade, subtipo histológico, estadiamento, presença de invasão extratireoidiana e metástases linfonodais, além da abordagem cirúrgica primária, estão relacionados à recorrência de CPT, o qual se espalha facilmente através dos vasos linfáticos, o que leva à recorrência do tumor, metástases à distância e até morte (Shin & Kim, 2014).

Estudos de biologia molecular revelam inúmeras alterações genômicas nas neoplasias tireoidianas, principalmente nos tumores bem diferenciados. Anormalidades em oncogenes e genes supressores de tumor conferem às células vantagens de proliferação e sobrevivência. Os genes que controlam o tempo de vida e a morte celular, como genes de apoptose, telomerase e reparo do DNA, também intervêm diretamente no processo de tumorigênese (Brasileiro, 2016)

A perda de genes supressores de tumor é mais elevada no carcinoma folicular do que no papilífero; tumores papilíferos também apresentam menos instabilidade genômica (apresentam menos perda de heterozigosidade), mostrando que são mais estáveis geneticamente e, portanto, com menor chance de prosseguir na cadeia de eventos que tornam a neoplasia mais agressiva e menos diferenciada (Brasileiro, 2016).

Os oncogenes mais envolvidos na tumorigênese tireoidiana são RAS, RET, BRAF e PAX8-PPAR-γ. Mutações em RET/PTC, RAS ou BRAF são encontradas em cerca de dois terços dos carcinomas papilíferos. Mutações frequentes no carcinoma papilífero ocorrem no gene BRAF, que codifica proteínas da família das RAF serina/treonina cinases, cuja ativação é desencadeada pela ligação com proteínas RAS. Tal mutação ocorre somente nos carcinomas papilíferos e em alguns anaplásicos, provavelmente derivados de papilíferos. A mutação consiste em transversão de timina em adenina na posição 799 (T799A) do gene, causando substituição do aminoácido valina por glutamato na posição 600 da proteína BRAF (V600E), a qual ativa constitutivamente a BRAF cinase. Uma vez ativada, a proteína RAF fosforila e ativa MEK que, por sua vez, ativa ERK e os efetores subsequentes da cascata da MAPK. A proteína BRAF é a mais ativa entre as proteínas RAF e a que mais fosforila MEK quando ativada pela proteína RAS. Mutação em BRAF associa-se a subtipos de carcinomas papilíferos mais agressivos, como a variante de células altas e ocorre de modo mutuamente excludente em relação às outras mutações mais comuns no carcinoma papilífero, como mutações nos genes RAS e RET, cujos produtos atuam na mesma via da MAPK (Brasileiro, 2016).

O gene TP53 está localizado no braço curto do cromossomo 17 e codifica para uma fosfoproteína nuclear composta de 393 aa com atividade de fator de transcrição. A proteína p53 possui distintos domínios funcionais. A extremidade aminoterminal está associada com a função de transativação da molécula e também é o sítio de ligação a fatores ativadores de transcrição. A região central da molécula é altamente conservada e contém o domínio de ligação ao DNA. A região carboxiternimal contém domínios de ligação a diversas proteínas e o domínio de tetramerização da molécula. O papel biológico desempenhado pela p53 é complexo e ainda não está totalmente elucidado. Sabe-se que essa proteína atua principalmente na regulação de proliferação celular e apoptose. A p53 atua como fator de transcrição e liga-se à dupla fita de DNA de maneira sequência-específica e sequência-independente (Kataki et al, 2003; Wu, Wei, Li, & Zhu, 2021; Shin & Kim, 2014).

Em diversos tipos celulares, a indução da p53 em resposta à radiação ionizante resulta em parada do ciclo celular na fase G1. A p53 contribui para o bloqueio da progressão G1/S aumentando a transcrição da p21WAF1, que funciona como um inibidor universal de CDK (quinase dependente de ciclina). A p21WAF1 inibe os complexos ciclina D-CDK4/6, ciclina E-CDK2 e ciclina A-CDK2, impedindo a fosforilação de Rb. A manutenção da Rb1 hipofosforilada impede a liberação dos fatores de transcrição E2F levando à parada em G1. O bloqueio da progressão no ciclo celular em G1 previne a replicação do DNA mutado e favorece o reparo de DNA. A p53 também aumenta a expressão da GADD45, que é encontrada associada ao PCNA (antígeno de células proliferantes) envolvido na replicação e no reparo de DNA20. Por seu controle de expressão ser estreitamente relacionado a lesões no DNA e por ativar vias relacionadas ao reparo destas lesões e/ou morte celular de células cujo DNA não pode ser reparado, a p53 tem sido considerada a molécula responsável pela estabilidade do genoma de células em um

dado tecido, tendo recebido a denominação de "o guardião do genoma" (Wu et al, 2021; Fett-Conte & Salles, 2002).

Recentemente foram identificados genes homólogos ao p53 denominados p73 e p63, provavelmente oriundos de um gene ancestral comum. Estruturalmente, as proteínas codificadas por estes dois genes são similares, mas não idênticas, ao p53. Também compartilham algumas funções, mas o papel fisiológico nas células parece ser diferente (LAURENZI, & MELINO, 2006; Yang, 1998).

Entre os membros da família do p53, o p73 foi o primeiro gene identificado. Codifica uma proteína bastante similar à proteína supressora tumoral do p53. Existem pelo menos seis proteínas oriundas do gene p73 que foram identificadas com letras gregas de A a Z. Estas proteínas são formadas por emendas alternativas na extremidade 3' do p73 de células normais. Não existe um consenso acerca do papel do p73 nos tumores malignos. Vários autores não conseguiram identificar nenhuma mutação somática do p73 em tumores sólidos, alegando contra um papel significativo deste gene na patogênese do câncer em humanos (Ribeiro-Silva & Zucoloto, 2003).

O p73 foi mapeado no cromossomo 1p36, uma região em que a perda da heterozigosidade é frequentemente observada em tumores humanos. A perda de alelos no braço 1p é observada em 13% a 75% dos carcinomas mamários, conforme o intervalo de gênero estudado. Tumores com essas perdas apresentam pior prognóstico, apresentando alto grau histológico, invasão angiolinfática peritumoral e ausência de receptores hormonais. De fato, a perda da heterozigosidade do p73 foi verificada em carcinomas mamários de mau prognóstico (Ribeiro-Silva & Zucoloto, 2003).

Existem evidências de que o p73 possa ser expresso por apenas um alelo e de que a perda desta única cópia seria suficiente para que o gene perdesse sua função, com o consequente desenvolvimento do câncer. Foi verificado que o p73 tem participação importante na carcinogênese dos tumores escamosos da cabeça e do pescoço, entretanto, estudos mostraram que é rara a expressão de apenas um alelo desse gene (Ribeiro-Silva & Zucoloto, 2003).

Como o p73 é um gene bastante homólogo ao p53 e encontra-se deletado em neuroblastomas, a ideia inicial é de que também fosse um gene supressor tumoral. Entretanto, estudos de mutação realizados em grande número de diferentes tumores humanos detectaram apenas três mutações aparentemente sem significado. Os raros trabalhos com o p73 também identificaram três mutações, aparentemente sem importância prática. Vários tumores expressam altos níveis de p73 quando comparados com o tecido normal que os origina, sugerindo que, na realidade, pode ocorrer uma expressão alterada do p73, e não a perda de sua função, como ocorre com o p53. Recentemente identificou-se uma nova isoforma do gene p73, denominada Delta Np73, com efeito inibitório sobre o gene p53. Portanto, apesar de raramente mutado, o p73 pode atuar indiretamente como um oncogene quando superexpresso, por inibir o p53 (Ribeiro-Silva & Zucoloto, 2003).

O p63 também é um gene análogo ao p53, identificado no lócus 3q27-9. O gene p63 possui pelo menos seis isotipos. A isoforma delta do p63 não compartilha de muitos dos domínios de ligação do p53. Portanto, apesar da homologia estrutural, não existem evidências de que o p63 seja um gene supressor tumoral como o p53. O p63 também pode desempenhar um papel na senescência replicativa por competir com sítios de ligação do p53 ao DNA ou por uma interação direta com proteínas do p53 ligadas ao DNA. Os dados disponíveis até o momento sugerem que, apesar de possuírem características estruturais similares, os membros da família p53 compartilham menos funções entre si do que seria esperado. Enquanto o p53 possui como principal função responder às agressões ao DNA, o p63 parece ser essencial ao desenvolvimento e diferenciação de determinados tecidos. Portanto, o produto do gene p63 aparentemente não é um supressor tumoral como o p53. O P73 possui as duas funções, participando da diferenciação de tecidos e da resposta ao dano do DNA, por mecanismo paralelo e independente ao do p53 (Ribeiro-Silva & Zucoloto, 2003).

Muitos marcadores imunohistoquímicos (IHC) têm sido usados para predizer o prognóstico em PTC, a detecção IHC da proteína p53 é atribuída à presença de uma mutação no gene p53 em até 95% dos casos de PTC. Na glândula tireoide, mutações no p53 foram mostradas em 40-62% dos carcinomas indiferenciados e 0-25% nos carcinomas bem diferenciados. O significado prognóstico da mutação do p53 no PTC é controverso (Shin & Kim, 2014).

Morita et al. (2008) afirmaram uma significância estatística na expressão da proteína p53 entre o tumor primário e dados clínico-patológicos, como grande tamanho do tumor, linfonodo positivo para metástase tumoral e o número médio de linfonodos positivos. No entanto, Hamzany et al. (2012) não conseguiu detectar qualquer correlação significativa entre a positividade do p53 e vários fatores como idade, tamanho do tumor, extensão extratireoidiana, invasão vascular, linfonodo positivo para metástase tumoral e o número médio de linfonodos positivos. Enquanto isso, Balta et al. (2012) encontrou uma significância estatística da expressão da proteína p53 em CPT em comparação com o grupo de controle diagnosticado com distúrbios benignos da tireoide

(Balta et al, 2012; Hamzany, 2012; Morita, Ikeda, & Takami, 2008).

No CPT, alterações genéticas foram encontradas em cerca de 95% dos tumores: mutações BRAF e rearranjos RET são as principais alterações genéticas. Foi confirmado que as mutações BRAF e RAS desempenham um papel importante também no CTPD (Carcinoma de tireoide pouco diferenciado) e no ATC, juntamente com as mutações no TP53, fundamentais na progressão tumoral. Também foi demonstrado claramente que as mutações do promotor da transcriptase reversa da telomerase (TERT) e mutações do TP53 estão presentes com alta frequência em tumores mais avançados, frequentemente associados a outras mutações, e sua presença, especialmente se simultânea, é uma assinatura de agressividade (Romei, & Elisei, 2021).

No estudo da terapia convencional para o câncer de tireoide foram relatados procedimentos como: o método cirúrgico (lobectomia/tireoidectomia subtotal ou total), a terapia de supressão do hormônio estimulante da tireoide e a ablação do remanescente de radioiodo (RAI). Pelo menos dois terços dos pacientes com doença cervical recorrente e um terço dos pacientes com metástase à distância alcançam uma remissão completa com essas modalidades terapêuticas, apresentando uma resposta maior quando as lesões são pequenas (menos de 1 cm de diâmetro). A quimioterapia é indicada para pacientes com metástases que não absorvem Iodo. A doxorrubicina é a droga citotóxica mais utilizada, mas a taxa de resposta é desanimadoramente baixa, variando entre 0 e 22%; além disso, todas as respostas são parciais, sua duração não excede alguns meses e nenhum benefício de sobrevida ocorre. A combinação de doxorrubicina

com cisplatina produziu taxas de resposta semelhantes, contudo maior toxicidade.

Há pacientes com tumores papilares que não se beneficiam dessa terapia convencional. Cerca de 5 a 15% dos pacientes com metástase à distância são refratários a RAI. Desse modo são necessárias terapias novas e mais eficazes para essas neoplasias. (Zhang, Gao & Shi, 2016; Milano et al, 2016).

Uma vez que p53, p63 e p73 desempenham um papel fundamental na resposta ao dano do DNA, diferenciação celular, proliferação e morte, eles atualmente representam alvos muito atraentes no desenvolvimento de drogas anticâncer. Vários ensaios clínicos usando vários inibidores de multiquinase (MKIs) levaram à aprovação da FDA e da EMA de Sorafenibe e Lenvatinibe para câncer de tireoide indiferenciado. Grassi e colegas também investigaram o SP600125, um MKI competitivo com ATP reversível com propriedades anticancerígenas contra o câncer indiferenciado de tireoide. O composto reduz a migração celular enquanto mata os tireócitos humanos através da ativação do mutante p53 e a inibição concomitante da via ROCK/HDAC6 (Maroof et al, 2019).

Além dos MKIs, estão sendo investigadas estratégias adicionais para o tratamento do câncer de tireoide que empregam estratégias que modulam as alterações epigenéticas no DNA do câncer de tireoide, restauram a atividade transcricional do mutante p53 e bloqueiam a transdução de sinal a jusante de diferentes membros da família p53 (Maroof et al, 2019).

Um estudo realizado observou que o anlotinib, novo inibidor multiquinase, exerce efeitos antitumorais em células cancerígenas da tireoide através da inibição do crescimento celular, indução de apoptose e supressão da migração celular, sendo eficaz contra várias linhagens celulares de carcinoma da tireoide, incluindo CPT e carcinoma anaplásico (ATC). Além de suprimir o crescimento do tumor da tireoide in vivo, demonstrando que o anlotinib pode ser desenvolvido como um novo agente antitumoral eficaz para o tratamento do câncer de tireoide, especialmente para câncer de tireoide papilar pouco diferenciado e ATC, para os quais não há tratamento terapêutico eficaz (Gomes et al, 2016).

Outro estudo demonstra resultados de que o gene MicroRNA 195 (miR-195) atua como um supressor tumoral e regula a progressão do ciclo celular e a apoptose ao direcionar o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) e o p53 no carcinoma de tireoide. Pontuando que o miR-195 pode representar um potencial alvo terapêutico para pacientes com carcinomas de tireoide com comportamento clínico agressivo (Maroof et al, 2019).

V. CONCLUSÕES

Diante do levantamento realizado nos bancos de dados selecionados para a pesquisa, constatou-se que a participação do gene TP53, na patogênese do CPT, é ainda incerta. Também foram evidenciados que o gene p53 apresenta alterações significativas na patogênese do carcinoma anaplásico, dessa forma contribuindo para o desenvolvimento de novos estudos de alvos terapêuticos.

Para estudos futuros, sugere-se um aprofundamento na temática sob estudo, de modo a confirmar – ou refutar – os resultados que foram aqui demonstrados.

REFERÊNCIAS

[1] Araque, K. A., Gubbi, S., & Klubo-Gwiezdzinska, J. (2020). Updates on the Management of Thyroid Cancer. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung =*

Hormones et metabolisme, *52*(8), 562–577. https://doi.org/10.1055/a-1089-7870

[2] Balta, A. Z., Filiz, A. I., Kurt, Y., Sucullu, I., Yucel, E., & Akin, M. L. (2012). Prognostic value of oncoprotein expressions in thyroid papillary carcinoma. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, *29*(2), 734–741. https://doi.org/10.1007/s12032-011-9969-x

[3] Brasileiro, G., Filho (2016). *Bogliolo - Patologia (9th edição).* Grupo GEN. https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527736992

[4] Brose, M. S., Robinson, B., Sherman, S. I., Krajewska, J., Lin, C. C., Vaisman, F., Hoff, A. O., Hitre, E., Bowles, D. W., Hernando, J., Faoro, L., Banerjee, K., Oliver, J. W., Keam, B., & Capdevila, J. (2021). Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *22*(8), 1126–1138. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00332-6

[5] Fett-Conte, A. C., & Salles, A. B. C. F. (2002). A importância do gene p53 na carcinogênese humana. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, *24*(2). https://doi.org/10.1590/s1516-84842002000200004

[6] Gartner, L. (2017). *Tratado de Histologia* (4th ed.). Grupo GEN. https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788595150720

[7] Gomes, S., Leão, M., Raimundo, L., Ramos, H., Soares, J., & Saraiva, L. (2016). p53 family interactions and yeast: together in anticancer therapy. *Drug discovery today*, *21*(4), 616–624. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.02.007

[8] Hamzany, Y., Soudry, E., Strenov, Y., Lipschitz, N., Segal, K., Hadar, T., Hilly, O., & Feinmesser, R. (2012). Early death from papillary thyroid carcinoma. *American journal of otolaryngology*, *33*(1), 104–108. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2011.04.002

[9] Junqueira, L.C. U., & Carneiro, J. (2017). *Histologia Básica - Texto e Atlas* (13th ed.). Grupo GEN. https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527732178

[10] Kataki, A., Sotirianakos, S., Memos, N., Karayiannis, M., Messaris, E., Leandros, E., Manouras, A., & Androulakis, G. (2003). P53 and C-FOS overexpression in patients with thyroid cancer: an immunohistochemical study. *Neoplasma*, *50*(1), 26–30.

[11] Laurenzi, V., & Melino G. (2006). Evolution of Functions within the p53/p63/p73 Family. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *926*(1), 90–100. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05602.x

[12] Maroof, H., Irani, S., Arianna, A., Vider, J., Gopalan, V., & Lam, A. K. (2019). Interactions of Vascular Endothelial Growth Factor and p53 with miR-195 in Thyroid Carcinoma: Possible Therapeutic Targets in Aggressive Thyroid Cancers. *Current cancer drug targets*, *19*(7), 561–570. https://doi.org/10.2174/1568009618666180628154727

[13] Milano, A., Chiofalo, M. G., Basile, M., Salzano de Luna, A., Pezzullo, L., & Caponigro, F. (2006). New molecular targeted therapies in thyroid cancer. *Anti-cancer drugs*, *17*(8), 869–879. https://doi.org/10.1097/01.cad.0000224449.16329.c5

[14] Moore, D., Ohene-Fianko, D., Garcia, B., & Chakrabarti, S. (1998). Apoptosis in thyroid neoplasms: relationship with p53 and bcl-2 expression. *Histopathology*, *32*(1), 35–42. https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1998.00319.x

[15] Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A.M. R. (2018). *Anatomia Orientada para Clínica, 8ª edição.* Grupo GEN. https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527734608

[16] Morita, N., Ikeda, Y., & Takami, H. (2008). Clinical significance of p53 protein expression in papillary thyroid carcinoma. *World journal of surgery*, *32*(12), 2617–2622. https://doi.org/10.1007/s00268-008-9756-9

[17] Ribeiro-Silva, A., & Zucoloto, S. (2003). A família do p53: aspectos estruturais e funcionais do p73 e do p63. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, *39*(2). https://doi.org/10.1590/s1676-24442003000200014

[18] Romei, C., & Elisei, R. (2021). A Narrative Review of Genetic Alterations in Primary Thyroid Epithelial Cancer. *International journal of molecular sciences*, *22*(4), 1726. https://doi.org/10.3390/ijms22041726

[19] Ruan, X., Shi, X., Dong, Q., Yu, Y., Hou, X., Song, X., Wei, X., Chen, L., & Gao, M. (2019). Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer. *Endocrine-related cancer*, *26*(1), 153–164. https://doi.org/10.1530/ERC-17-0558

[20] Shin, M. K., & Kim, J. W. (2014). Clinicopathologic and diagnostic significance of p53 protein expression in papillary thyroid carcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, *15*(5), 2341–2344. https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.5.2341

[21] Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2016). *Princípios de Anatomia e Fisiologia* (14th ed.). Grupo GEN. https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527728867

[22] Unger, P., Ewart, M., Wang, B. Y., Gan, L., Kohtz, D. S., & Burstein, D. E. (2003). Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link?. *Human pathology*, *34*(8), 764–769. https://doi.org/10.1016/s0046-8177(03)00239-9

[23] Vilar, L. (2020). *Endocrinologia Clínica* (7th ed.). Grupo GEN. https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527737180

[24] Wu, W., Wei, T., Li, Z., & Zhu, J. (2021). p53-dependent apoptosis is essential for the antitumor effect of paclitaxel response to DNA damage in papillary thyroid carcinoma. *International journal of medical sciences*, *18*(14), 3197–3205. https://doi.org/10.7150/ijms.61944

[25] Yang, A., Kaghad, M., Wang, Y., Gillett, E., Fleming, M. D., Dötsch, V., Andrews, N. C., Caput, D., & McKeon, F. (1998). p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Molecular cell*, *2*(3), 305–316. https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80275-0

[26] Zhang, H., Gao, B., & Shi, B. (2016). Identification of Differentially Expressed Kinase and Screening Potential Anticancer Drugs in Papillary Thyroid Carcinoma. *Disease markers*, *2016*, 2832980. https://doi.org/10.1155/2016/2832980